

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kłozapiny, wnioski naukowe są następujące:

Zapalenie wyrostka robaczkowego

W świetle dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, popartych retrospektywnym badaniem kohortowym, PRAC uznaje, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między kłozapiną a zapaleniem wyrostka robaczkowego, a związek ten jest co najmniej prawdopodobny. Proponowany mechanizm jest zgodny z innymi powikłaniami żołądkowo-jelitowymi obserwowanymi po stosowaniu kłozapiny. Ze względu na poważny charakter i spójność przedstawionych dowodów, uznano za konieczne zaktualizowanie punktów 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego, a także odpowiednich sekcji ulotki dla pacjenta. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających kłozapinę należy odpowiednio zmienić.

Nowotwory hematologiczne

W świetle zgromadzonych dowodów pochodzących z badań epidemiologicznych oraz prawdopodobnego mechanizmu biologicznego, PRAC uważa, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między ekspozycją na kłozapinę a występowaniem nowotworów hematologicznych, a związek ten jest co najmniej prawdopodobny. Ze względu na poważny charakter i spójność przedstawionych dowodów, uznano za konieczne zaktualizowanie punktu 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego, a także odpowiedniej sekcji ulotki dla pacjenta. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających kłozapinę należy odpowiednio zmienić.

Zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi)

W świetle dostępnych danych, obejmujących zgromadzone dowody dotyczące ciężkich skórnych reakcji polekowych (SCAR) pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz piśmiennictwa, a także biorąc pod uwagę, że związek przyczynowy między kłozapiną a zespołem DRESS został już wcześniej ustalony, PRAC uważa, że związek przyczynowy między kłozapiną a wystąpieniem zespołu DRESS jest co najmniej prawdopodobny. PRAC uznał za konieczne dodanie ostrzeżenia w punkcie 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego, aby zwiększyć świadomość wśród pracowników ochrony zdrowia i pacjentów w zakresie wczesnego rozpoznawania. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających kłozapinę należy odpowiednio zmienić.

Interakcja międzylekowa (DDI) między kłozapiną a walproinianem: potencjalny wpływ na zapalenie mięśnia sercowego

W świetle dostępnych danych opublikowanych w piśmiennictwie dotyczących ryzyka związanego z interakcją międzylekową między kłozapiną a kwasem walproinowym (VPA), PRAC uważa, że związek przyczynowy jest co najmniej prawdopodobny. Badania konsekwentnie wskazują na większą częstość występowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania kłozapiny i kwasu walproinowego i sugerują one, że stosowanie kwasu walproinowego podczas rozpoczynania terapii kłozapiną stanowi czynnik ryzyka rozwoju stanu zapalnego wywołanego przez kłozapinę, w tym poważnych działań niepożądanych, takich jak zapalenie mięśnia sercowego. PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających kłozapinę należy odpowiednio zmienić.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kłozapiny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną kłozapinę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Zapalenie wyrostka robaczkowego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności
(...)

Działanie przeciwocholinergiczne

<INN> ma działanie przeciwocholinergiczne, które może być przyczyną ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W przypadku powiększenia gruczołu krokowego oraz jaskry z wąskim kątem przesączania wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości przeciwocholinergiczne <INN> miały związek z wywoływaniem przez ten produkt leczniczy różnego stopnia zaburzeń perystaltyki jelit, od zaparcia do niedrożności jelit, wklínowania kałowego, porażennej niedrożności jelita, **zapalenia wyrostka robaczkowego**, ostrego rozdęcia okrężnicy i zawału/niedokrwienia jelita (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach przeciwocholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

Punkt 4.8

W kategorii „Zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów należy dodać następujące działanie niepożądane z częstością „nieznana” (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**):

Częstość nieznana: **Zapalenie wyrostka robaczkowego** *, **, ***

* Działania niepożądane leku w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z doniesień spontanicznych oraz przypadki opisane w piśmiennictwie.

** Te działania niepożądane czasami prowadziły do zgonu.

*** **W tym pęknięcie wyrostka robaczkowego**

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 Informacje ważne przed zastosowaniem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem kolejnej tabletki leku <Produkt> należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta:

- **wystąpią objawy zapalenia wyrostka robaczkowego. Mogą one obejmować: silny i nasilający się ból brzucha, który zaczyna się w okolicy pępka i przesuwają na prawą dolną część brzucha, nasilający się podczas ruchu, kaszlu lub ucisku na ten obszar. Inne możliwe objawy to zaparcie, wzdęcia brzucha, złe samopoczucie, niewielka gorączka, wymioty, utrata apetytu lub biegunka. Konieczne będzie natychmiastowe badanie lekarskie.**

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej. Przed przyjęciem kolejnej tabletki leku <Produkt> należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

Częstość nieznana: **zapalenie wyrostka robaczkowego**

Nowotwory hematologiczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.8 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów: Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznana: **nowotwór hematologiczny**

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwór hematologiczny

Badania epidemiologiczne wykazały, że istnieje zależność między kłozapiną a nowotworami hematologicznymi, zależna od skumulowanej dawki i czasu stosowania. W dużym badaniu kohortowym bezwzględne ryzyko rozwoju nowotworu hematologicznego wynosiło 61 przypadków na 100 000 osobolat wśród pacjentów leczonych kłozapiną, w porównaniu z 41 przypadkami na 100 000 osobolat w grupie przyjmującej inne leki przeciwpsychotyczne, co odpowiada 0,7% wśród osób przyjmujących kłozapinę wobec 0,5% w grupie kontrolnej, przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 12,3 roku. Wysoka skumulowana ekspozycja na kłozapinę wiązała się z skorygowanym wskaźnikiem szans (aOR) wynoszącym 3,35 (95% CI: 2,22–5,05), a czas leczenia ≥ 5 lat z aOR wynoszącym 2,94 (95% CI: 2,07–4,17). Zaobserwowano również zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią w przypadku chłoniaka, z aOR wynoszącym 4,06 (95% CI: 2,60–6,33) przy tym samym progu skumulowanej dawki. Nie wiadomo, w jakim stopniu monitorowanie hematologiczne pacjentów leczonych kłozapiną mogło wpłynąć na te szacunki.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: **nowotwór krwi (nowotwór hematologiczny)**

U pacjentów przyjmujących kłozapinę zaobserwowano nieznacznie zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu krwi, szczególnie przy dłuższym czasie leczenia.

Objawy mogą obejmować:

- **niewyjaśnioną gorączkę,**
- **powiększenie węzłów chłonnych,**
- **nawracające zakażenia w trakcie leczenia,**
- **utratę masy ciała,**
- **nadmierne zmęczenie,**
- **zaczerwienienie skóry,**
- **nocne poty,**
- **łatwe powstawanie siniaków lub krwawienia.**

Zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenie o następującej treści:

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku ze stosowaniem kłozapiny zgłaszano przypadki wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach zespołu DRESS i uważnie ich monitorować.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o występowaniu tej reakcji, należy natychmiast odstawić kłozapinę i rozważyć alternatywne leczenie (odpowiednio dobrane).

Jeśli u pacjenta wystąpił zespół DRESS związany ze stosowaniem klozapiny, nie wolno w żadnym momencie ponownie rozpoczynać leczenia klozapiną u tego pacjenta.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 — Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa produktu]

Ostrzeżenia i środki ostrożności — Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku [Nazwa produktu]:

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [nazwa produktu] należy omówić to z lekarzem:

jeśli kiedykolwiek u pacjenta wystąpiła ciężka wysypka skórna, złuszczenie skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej po przyjęciu [nazwa produktu].

Ten lek może powodować ciężkie reakcje skórne. Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z ciężkimi reakcjami skórnymi, należy przerwać stosowanie klozapiny i natychmiast zwrócić się do lekarza.

Interakcja międzylekowa (DDI) między klozapiną a walproinianem: potencjalny wpływ na zapalenie mięśnia sercowego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Jednoczesne stosowanie klozapiny i kwasu walproinowego może zwiększać ryzyko neutropenii oraz zapalenia mięśnia sercowego wywołanego klozapiną. Jeżeli jednoczesne stosowanie klozapiny i kwasu walproinowego jest konieczne, wymagana jest uważna kontrola stanu pacjenta.

[...]

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w listopadzie 2025
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	05.01.2026
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	26.02.2026